

# Розацеа: распространенность, патогенез, особенности клинических проявлений

А. А. Кубанова, Ю. Б. Махакова

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России  
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6.

В обзоре литературы рассматриваются основные аспекты распространенности розацеа в Российской Федерации и зарубежных странах. Представлен взгляд на патогенез и гистологическую картину розацеа, а также приведена актуальная классификация и ряд основных клинических форм заболевания.

Ключевые слова: **розацеа, Toll-подобные рецепторы, кателицидин LL-37, Demodex, офтальморозацеа.**

Контактная информация: info@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (3): 36—45.

# Rosacea: prevalence, pathogenesis, particular features of clinical manifestations

A.A. Kubanova, Yu.B. Makhakova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

This literature review examines principal aspects of rosacea prevalence in the Russian Federation and abroad, shows present-day opinions about the pathogenesis and histological picture of rosacea and presents actual classification and a number of key clinical forms of the disease.

Key words: **rosacea, Toll-like receptors, cathelicidin LL-37, Demodex, ocular rosacea.**

Corresponding author: info@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 3: 36—45.

■ Одной из актуальных проблем современной дерматологии является розацеа — мультифакториальное заболевание с хроническим рецидивирующим характером течения, преимущественно поражающее кожу лица [1—3].

Принято считать, что розацеа впервые была описана французским доктором Guy de Chauliac в XIV веке, который назвал заболевание *goutterose* («розовая капля»). Также использовался термин *Pustule de vin* («прыщи от вина»), так как на тот момент причиной заболевания считалось злоупотребление алкогольными напитками. В 1812 г. в медицинской англоязычной литературе впервые использовался термин «розацеа» доктором Thomas Bateman. В современной дерматологической практике общепринятым является термин «розацеа» (от латинского *rosaceus* — розовый) [4, 5].

Розацеа относится к распространенным воспалительным дерматозам, поражающим кожу лица. По данным российских авторов, розацеа имеет наибольший удельный вес (36%) в структуре акнеподобных дерматозов. Следует отметить, что с 2005 г. этот показатель имеет стойкую тенденцию к снижению [6].

В Российской Федерации на розацеа приходится около 5% всех дерматологических диагнозов. Однако, по данным российских косметологов, реальная цифра достигает 20,6% [7].

В США доля розацеа среди дерматозов составляет 8—9%, в Скандинавских странах и в Германии — 7—10% [8].

Показано, что наиболее высокая заболеваемость розацеа фиксируется среди индоевропейских народов [9]. Самая высокая заболеваемость розацеа отмечается в США и странах Европы. В странах Европы наблюдается повышение распространенности заболевания по направлению с юга на север. Так, в Германии розацеа диагностируется у 2,2% населения, в Швеции — у 10%, в Эстонии — у 22% [10,11]. В Эстонии у 22% из 348 случайно выбранных человек присутствовал хотя бы один признак розацеа. Наиболее часто встречались такие клинические признаки заболевания, как эритема (21%) и телеангиэктазии (18%) [12]. В США количество больных розацеа составляет, по некоторым данным, более 16 млн [13].

Согласно данным различных ретроспективных исследований, в США распространенность розацеа находится в пределах 1,3—2% [14—16].

Отмечается более высокая заболеваемость розацеа среди людей со светлой кожей (I и II фототипы по Фитцпатрику), в то время как низкая встречаемость заболевания наблюдается среди пациентов азиатского и африканского происхождения [17]. Кроме того, у большинства чернокожих больных розацеа имеют предки североамериканского происхождения [18]. Показано, что лишь 4% всех больных розацеа имеют азиатское, африканское или латиноамериканское

происхождение [19]. Тем не менее розацеа является относительно распространенным заболеванием и в популяциях с преимущественно IV и V фототипами кожи по Фитцпатрику, например, в Тунисе [20].

Существуют данные как о равном распределении розацеа по полу, так и о преобладании заболевания среди женщин. Так, среди 60 000 пациентов в исследовании, проведенном в Великобритании, большую часть составляли женщины (62%) [21]. По некоторым данным, тяжелые формы, например различные фимы, встречаются в подавляющем большинстве случаев у мужского населения. Женщины начинают болеть розацеа в более молодом возрасте, чем мужчины [12]. Однако на основании масштабного исследования, проведенного в Греции К. Kyriakis, установлено, что мужчины и женщины страдают данным заболеванием в равной степени [22, 23]. Примерно у 80% пациентов розацеа впервые диагностируется в возрасте 30 лет и старше. У женщин заболевание начинается, как правило, после 35 лет, а самая большая заболеваемость приходится на возраст 61—65 лет. Среди мужского населения заболевание возникает преимущественно в возрасте старше 50 лет, а пик приходится на 76—80 лет [24]. У 6—50% больных розацеа регистрируется поражение органа зрения. Клинически офтальморозацеа проявляется в виде блефарита, конъюнктивита, халязиона, ирита, иридоциклита, кератита [21, 25].

Заболеваемость розацеа не определяется повсеместно. Так, в Великобритании было проведено уникальное широкомасштабное исследование с охватом 60 042 больных, согласно которому показатель заболеваемости розацеа составил 1,65 на 1000 населения. 80% больных составляли лица старше 30 лет, у 21% участников регистрировались указанные выше офтальмологические симптомы розацеа [21].

Следует помнить о возможности недостоверности эпидемиологических данных по розацеа. Показатели распространенности заболевания тесно коррелируют с качеством ранней диагностики розацеа. В странах с низким уровнем развития медицинского обеспечения вероятность достоверности данных о распространенности заболевания низкая, что связано с поздней диагностикой или ее отсутствием. В странах с более высоким уровнем медицинской помощи чаще всего пациенты обращаются к врачу при развитии папулопустулезной и более тяжелых стадий розацеа, поэтому с учетом эритематозно-телеангиэктатической стадии распространенность розацеа будет значительно выше [23].

Данное заболевание преимущественно поражает взрослых в возрасте 30—50 лет. Нередки случаи возникновения розацеа у людей старше 70 лет [26]. По некоторым данным, первые признаки заболевания в виде гиперемии кожи лица встречаются у 1,65% лиц уже в 12—20 лет [27]. Описаны случаи диагностики роза-

цеа в детском возрасте. По мнению ряда исследователей, распространенность розацеа в детском возрасте недооценивается, так как подавляющее большинство исследований включает лишь взрослых больных [16, 28, 29]. Согласно статистическим данным дерматологической клиники в Греции, возраст 4% больных розацеа не превышает 20 лет [22].

Установлено множество факторов, повышающих риск развития розацеа. К ним относятся возраст, фототип кожи, воздействие УФ-излучения, частые стрессы, длительное пребывание в условиях высоких и низких температур, острая и горячая пища, косметика, физические упражнения и др. [16, 30, 31].

Случаи данного заболевания в семье встречаются у 30—40% больных розацеа [32].

В середине XX века было распространено мнение, в том числе и в медицинском сообществе, что розацеа, в особенности ринофима, возникает вследствие злоупотребления алкоголем, что стало причиной социальной стигматизации заболевания [33, 34]. На данный момент не установлено, что алкоголь может быть провоцирующим фактором заболевания, однако есть данные о том, что он усугубляет течение розацеа [35].

### Патогенетические аспекты и гистологическая картина розацеа

В патофизиологической картине розацеа принято выделять несколько ключевых звеньев, к которым относится реализация врожденного иммунитета, опосредованную активацией TLR (Toll-like receptors), патология сосудов кожи лица и нарушение кожного барьера.

В последнее десятилетие интенсивно исследуются функции и экспрессия в норме и при патологии TLR — наиболее важных представителей семейства сигнальных паттерн-распознающих рецепторов, присутствующих на поверхности кератиноцитов. Кроме кератиноцитов полным спектром TLR обладают такие клетки дермы, как макрофаги. Первым был открыт TLR4, затем последовало открытие и других TLR у млекопитающих и у человека. В настоящее время известно 13 TLR, из них у человека изучено 10 TLR [36].

Специфическое взаимодействие TLR с их лигандами активирует сигнальные пути адапторных белков, протеинкиназ, транскрипционных факторов, воздействуя на экспрессию ряда генов, в частности, генов провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) и ряда других, инициирующих развитие воспалительного процесса [37].

TLR2 играет ключевую роль в кожном воспалительном процессе при розацеа. TLR2 вызывает синтез молекул кателицидина, калликреина, матриксных металлопротеиназ, активных форм кислорода, окиси азота, цитокинов и хемокинов. Указанные факторы изменяют структуру сосудов, способствуют дегенера-

ции коллагена, вызывают клеточную инфильтрацию и воспаление [38—40].

TLR2 могут активироваться физическими факторами (УФ-излучением, высокими и низкими температурами), рядом антигенов (хитиновой оболочкой *Demodex folliculorum*, гликопротеидами *Bacillus oleronius*), нейропептидами при стрессе (нейроиммунными механизмами) или формировании висцеро-кутаных рефлексов. Считается, что одним из триггеров активации TLR2 является хитин клещей *Demodex folliculorum*, обнаружение которых прямо пропорционально коррелирует с воспалением на коже [41, 42].

Воздействие указанных факторов на TLR кожи здоровых людей приводит к контролируемому повышению уровня цитокинов и веществ с антимикробной активностью. К последним относится кателицидин, пептид с антимикробной активностью, который был впервые открыт в коже млекопитающих. Кателицидин в незначительном количестве обнаруживается в эпидермисе нормальной кожи, однако он содержится в большом количестве в области различных механических травм и инфекционных процессов на коже. Некоторые типы кателицидина обладают как вазоактивным, так и провоспалительным свойством, что позволяет им играть значительную роль в патогенезе розацеа. По данным K. Yamasaki и R. Gallo, в коже больных розацеа указанные типы кателицидина обнаруживаются в значительном количестве, при этом найденные пептиды характеризуются молекулярной массой, отличной от стандартной для кателицидинов. Патологические типы кателицидина стимулируют и регулируют хемотаксис лейкоцитов, ангиогенез и экспрессию внеклеточных компонентов матрикса, тогда как кателицидины в здоровой коже обладают лишь антибактериальной и незначительной провоспалительной активностью [43, 44].

В коже больных розацеа преобладающим типом кателицидина является кателицидин LL-37. В настоящее время ряд исследователей сходится во мнении о значительной роли кателицидина LL-37 в развитии розацеа. Кателицидин LL-37 представляет собой антимикробный полипептид, состоящий из 37 аминокислот. Показано, что стимулирующее действие на продукцию кателицидина LL-37 оказывает УФ-излучение (за счет синтеза витамина D в кератиноцитах с последующей экспрессией кателицидина LL-37) [45].

В норме кателицидин LL-37 обнаруживается в нейтрофилах, которые мигрируют в места травм или инфекций кожи. У больных розацеа кателицидин образуется в эпидермисе вследствие патологической активности сериновых протеаз. При экспериментах на животных кателицидин LL-37 действует как потенциальный фактор ангиогенеза, приводя к неоваскуляризации ишемизированной конечности на модели кролика [44, 46].

По данным В. Elewski и соавт., в коже лица больных розацеа наблюдается повышение образования калликреина-5 в 1000 раз, а кателицидина LL-37 — в 100 раз. Таким образом, повышается уровень фрагментов кателицидина LL-37, которые вызывают воспалительную реакцию в коже [47, 48].

Кателицидин LL-37, обнаруживаемый у пациентов с розацеа, имеет отличную структуру от того же полипептида здоровых людей. Он взаимодействует с клетками эндотелия, повышает продукцию хемокинов клетками дермы (лейкоцитами, гистиоцитами, тучными клетками), вызывает хемотаксис иммунных клеток в очаг воспаления, стимулирует ангиогенез, а также модулирует экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) [2, 49, 50]. Показано, что введение этого фермента и кателицидина LL-37 в кожу животных приводит к развитию розацеаподобного дерматита у мышей [51]. Однако изолированное повышение активности сериновых протеаз кателицидина не вызывает клинически выраженных воспалительных изменений на коже. По мнению ряда авторов, кателицидин является одним из факторов неоангиогенеза при розацеа [40, 52].

Таким образом, через TLR2 кератиноцитов реализуются защитные свойства врожденного иммунитета под влиянием повышенного количества в тканях больных розацеа кателицидина и калликреина-5 [53, 54].

Существенная роль в патогенезе розацеа отводится изменению тонуса поверхностных артериальных сосудов кожи в зоне иннервации тройничного нерва, что является следствием воздействия ряда экзогенных (инсоляция, воздействие высоких и низких температур) и эндогенных факторов (патология эндокринной системы, системы гемостаза, желудочно-кишечного тракта, иммунитета и др.) [55]. Исследование патологии кровообращения как причины розацеа имеет долгую историю [56]. Патология капилляров кожи может быть вызвана рядом факторов, которые приводят к стойкому расширению сосудов кожи и в последующем стазу крови. Клинически это проявляется эритемой и телеангиэктазиями [23]. Показано, что провоспалительные факторы (метаболиты триптофана, протеазы, адренергические рецепторы и др.) играют существенную роль в нарушении сосудистой регуляции, взаимодействуя с эндотелием сосудов. Кроме того, ряд факторов (TRPV1, полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза) обуславливает нейрогенное воспаление при розацеа. Указанные патофизиологические изменения могут обнаруживаться уже на ранних стадиях розацеа, в том числе до манифестации клинических признаков [18].

Особое значение в патогенезе розацеа придается нарушению регуляции кровотока по лицевой вене. Замедление перераспределения кровотока и венозный стаз в области оттока лицевой вены соответствует

наиболее частой топографии розацеа. В область оттока лицевой вены включается также конъюнктура, что может объяснять частое вовлечение органа зрения при этом заболевании [57].

Широко обсуждается роль вазоактивных пептидов и медиаторов в механизме возникновения розацеа. Считается, что наиболее значимым пептидом в патогенезе розацеа является VEGF. Активация VEGF может быть вызвана как экзогенными, так и эндогенными факторами (эндокринными нарушениями). В исследовании А. Н. Gomaa и соавт. было показано, что экспрессия VEGF в патологически измененной дерме больных розацеа увеличивается от 55,6 до 88,9% по сравнению со здоровой кожей [58].

Кроме того, в механизме изменения тонуса сосудов, повышения проницаемости капилляров, развития эритемы показана роль вазоактивных пептидов желудочно-кишечного тракта (пентагастрина, вазоактивного кишечного пептида — VIP), простагландина E<sub>2</sub>, компонентов калликреин-кининовой системы, а также ряда медиаторных веществ, таких как эндорфины, брадикинин, серотонин, гистамин и субстанция Р. При этом степень активации калликреин-кининовой системы четко коррелирует с тяжестью клинической картины [3, 40, 59].

Показано, что под воздействием нейрогуморальных механизмов происходит активация кровоснабжения кожи лица. Участки эритемы располагаются преимущественно в центральной части лица, что связано с большим количеством капилляров в этой области и с их более поверхностным расположением по сравнению с другими участками. Регулярное появление эритемы приводит к потере сосудистого тонуса, а в дальнейшем — к дилатации капилляров кожи и лимфатических сосудов [23, 60—62].

Выявлена взаимосвязь развития розацеа и нарушения барьерной функции кожи. Среди причин последнего выделяют увеличение трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ), низкий уровень влажности рогового слоя, генетическую предрасположенность, воздействие УФ-излучения и клещей рода *Demodex*. Примечательно, что нарушение кожного барьера при розацеа ограничивается областью кожи лица. Повышенная ТЭПВ активирует ряд эпидермальных протеаз, в том числе сериновую протеазу калликреин-5 (трипсиноподобный фермент рогового слоя), который участвует в активации и расщеплении кателицидина LL-37 [9, 63—65].

Обсуждается значение клещей рода *Demodex* в патогенезе розацеа. Согласно исследованиям, клинически и лабораторно частота встречаемости клещей у больных розацеа составляет 60 и 80% соответственно, при этом чаще всего выявляется клещ *Demodex folliculorum* [66]. На поверхности клещей *Demodex* обнаружены микроорганизмы *B. oleronius*, способные стимулировать воспалительную реакцию и рост бак-

терий *Streptococcus* и *Staphylococcus*, запуская тем самым процесс воспаления и создавая благоприятные условия для размножения клеща. Таким образом, клещи рода *Demodex* при наличии различных триггерных факторов активно размножаются, разрушая эпителий фолликулов и проникая в дерму, чем вызывают воспалительную реакцию и усугубляют течение дерматозов, их клиническую картину и субъективные ощущения у пациентов [19]. Большинство авторов сходятся во мнении, что данный фактор усугубляет течение заболевания, однако не вызывает его [67, 68].

Ряд авторов отдают главную роль в патофизиологическом механизме розацеа патологии желудочно-кишечного тракта, в частности, наличием *Helicobacter pylori* [69, 70].

В нескольких исследованиях была выявлена четкая связь розацеа и мигрени, что подтверждает роль сосудистой патологии в патогенезе данного заболевания [71, 72]. Мигрень встречается в 2—3 раза чаще у пациентов с розацеа, в частности у женщин в состоянии перименопаузы, однако причины данного феномена на настоящий день неясны [73].

По данным масштабного исследования М. Gupta и соавт., обнаружена связь между розацеа и депрессией. На основании исследования, проведенного в США в 1995—2002 гг. у амбулаторных пациентов, выявлено, что отношение шансов депрессии у пациентов с розацеа составляет 4,81 ( $p = 0,013$ ) [74].

### Гистологические особенности кожи при розацеа

Гистологическая картина розацеа четко коррелирует с клиническим типом заболевания. Так, при эритематозно-телеангиэктатическом подтипе специфические гистологические признаки не выражены, однако наблюдаются расширенные капилляры и вены, которые располагаются в верхних слоях дермы и часто имеют причудливую форму, и трудно различимые клетки эндотелия. При помощи иммуногистохимии показан повышенный уровень молекул PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1, CD31) в клетках эндотелия. В большинстве случаев удавалось обнаружить клещей рода *Demodex*. Кроме того, почти всегда микроскопически можно увидеть слабую лимфоцитарную инфильтрацию и умеренно выраженный отек. Лимфоцитарный инфильтрат преимущественно представлен CD3+ Т-лимфоцитами (70—80%) и CD20 В-лимфоцитами (10—20%). Количество тучных клеток несколько повышено [75—77].

Гистологически папуло-пустулезный подтип розацеа характеризуется наличием смешанной воспалительной инфильтрации с большим количеством плазматических клеток, нейтрофилов и в некоторых случаях эозинофилов [78]. Воспаление при этом подтипе розацеа наиболее выражено, и его признаки обнаруживаются как в поверхностных, так и в глубоких слоях кожи. Отличить данную картину розацеа от ак-

не позволяет отсутствие ретенционных элементов, т.е. комедонов и эпидермальных кист. Преимущественно встречаются фолликулярные пустулы, однако возможно и обнаружение пустул, не связанных с волосными фолликулами. Типичным признаком папуло-пустулезной формы розацеа является солнечный эластоз, что позволяет судить о возможной роли УФ-излучения и повреждения клеток свободными радикалами в патогенезе розацеа [75—77]. Некоторые авторы полагают, что розацеа обусловлена воздействием УФ-облучения, которое вызывает отек в дерме в сочетании с солнечным эластозом, появлением небольших периваскулярных лимфоцитарных инфильтратов и расширением лимфатических сосудов в дерме. Таким образом, розацеа начинается как актиническая васкулопатия лимфатической системы [40].

Гистологическими признаками ринофимы являются гиперплазия сальных желез и фиброз. Сальные железы при фиматозных образованиях напоминают таковые при старческой гиперплазии сальных желез, однако их нормальная структура сохранена. Нередко наблюдаются эпидермальные кисты, которые могут травмироваться и вызывать воспаление. Инфильтрат при ринофиме состоит преимущественно из лимфоцитов и нейтрофилов и локализуется главным образом вокруг гипертрофированных фолликулов. В последних скапливается кератин, продукты распада эозинофилов, клещи рода *Demodex* [76, 79—81].

В гистологической картине гранулематозного варианта розацеа преобладают крупные гранулемы, которые обнаруживаются в поверхностных и средних слоях кожи. Гранулема представляет собой скопление нейтрофилов, гистиоцитов и лимфоцитов, в центре которого находится пустое пространство. В большинстве случаев при гистологическом исследовании обнаруживаются клещи рода *Demodex* [82, 83].

Согласно Е.С. Панкиной, при розацеа наблюдаются следующие изменения в гистологии капилляров: утолщение эндотелия, разрывы базальной мембраны, нарушение межклеточной адгезии эндотелиальных клеток [84].

### Классификация и клиническая картина розацеа

Корректное установление клинического типа розацеа является одним из определяющих факторов выбора терапии. В 2002 г. 17 экспертов из Национального общества розацеа США утвердили ряд стандартных диагностических критериев, которые делятся на первичные и вторичные [85]. Так, постановка диагноза розацеа возможна при наличии следующих первичных признаков: транзиторная (периодическая) или персистирующая эритема, телеангиэктазии, папулы и пустулы. Наличие одного и более указанного симптома в центральных участках кожи лица достаточно для установления диагноза заболевания. При этом персистирующей считается эритема, которая длится

более 3 мес. [86, 87]. Перечисленные критерии в совокупности встречаются лишь в классических случаях розацеа, в то время как существует ряд нетипичных клинических форм данного заболевания. Некоторые авторы утверждают, что для постановки диагноза розацеа достаточно лишь персистирующей эритемы в центральной зоне лица, тогда как остальные признаки являются лишь вспомогательными [86].

Патологические элементы при розацеа располагаются главным образом симметрично, однако возможно полное или преимущественное формирование элементов лишь на одной половине лица [87].

Кроме того, выделяют вторичные критерии розацеа, к которым относятся жжение, отек, сухость кожи, шелушение, бляшки, офтальмологические признаки, поражение периферических участков лица и кожи за пределами лица, фиматозные образования [87].

Большинство авторов выделяют 4 подтипа розацеа: эритематозно-телеангиэктатический, папуло-пустулезный, фиматозный и офтальмологический. К признакам первого подтипа относят периодическую и персистирующую эритему и телеангиэктазии, которые проявляются преимущественно на центральных участках кожи лица. При папуло-пустулезном подтипе к перечисленным признакам добавляются папулы и пустулы. Фиматозный подтип характеризуется утолщением кожи, образованием узлов неправильной формы [87].

В классификации, предложенной Национальным обществом розацеа США, выделяются следующие стадии:

- прерозацеа — транзиторная эритема;
- стадия I — персистирующая эритема и телеангиэктазии;
- стадия II — персистирующая эритема, телеангиэктазии, папулезные и пустулезные элементы, отек;
- стадия III — персистирующая эритема, телеангиэктазии, папулезные и пустулезные элементы, отек, гипертрофия сальных желез, фиброз (развитие фиматозных элементов) [88].

Однако данная классификация в настоящее время рассматривается в качестве временной. Требуются дальнейшие исследования для разработки новой классификации, которая могла бы включить в себя патофизиологические факторы при розацеа. На сегодняшний день необходимы специализированные долгосрочные исследования, которые позволили бы объяснить механизмы перехода от одной стадии к другой у одного и того же больного с розацеа [87].

Ряд авторов утверждает, что возможен переход из одного клинического подтипа розацеа в другой [89, 90], однако в работах других специалистов эта теория не находит подтверждения [85, 86].

Стадия прерозацеа, которая ранее не была включена в классификации, характеризуется транзиторной эритемой, возможным чувством жжения, однако

не сопровождается обильным потоотделением, слабостью, сердцебиением. Между периодами эритемы патологические признаки на коже отсутствуют. Приступы эритемы провоцируются рядом неспецифических факторов: воздействием солнца, эмоциональными стрессами, употреблением алкоголя, определенными продуктами, спортивными упражнениями и др. Значительная эритема может быть следствием приема лекарственных препаратов из группы вазодилаторов. Периоды эритемы продолжаются 10 мин и более. Со временем эритема приобретает постоянный характер, возможно появление телеангиэктазий [87, 91]. Следует помнить, что диагноз прерозацеа невозможно применить ко всем пациентам с транзиторной эритемой. Если продолжительные эпизоды выраженной гиперемии распространяются за пределы лица, сопровождаются потливостью, диареей, одышкой или учащенным сердцебиением, требуются дополнительные методы обследования для исключения ряда заболеваний, в том числе карциноидного синдрома, феохромоцитомы, мастоцитоза [92, 93].

В 2004 г. та же группа специалистов Национального общества розацеа США в дополнение к классификации разработала шкалу оценки тяжести розацеа. Целью данной шкалы является помощь практикующему врачу в диагностике, определении тяжести дерматоза, а также оценке эффективности проведенной терапии. Кроме того, шкала оценки тяжести розацеа может быть вспомогательным инструментом при определении качества жизни пациента, его трудоспособности, социальной адаптации. Данная шкала учитывает следующие параметры: первичные и вторичные критерии розацеа, о которых подробнее говорилось выше, подтип, балльную оценку собственного состояния. Каждый первичный и вторичный критерий оценивается по трехбалльной системе, где 0 баллов — отсутствие признака, 1, 2 и 3 балла — слабое, умеренное и значительное проявление признака соответственно [94].

По данным К. Abram, при обследовании здоровых людей 30 лет и старше в Эстонии было выявлено, что у 22% участников наблюдается не менее одного признака розацеа. Чаще всего это были эритема (21%) и телеангиэктазии (18%). У 78% выявленных больных наблюдалась картина эритематозно-телеангиэктатического подтипа, у 22% — папуло-пустулезного подтипа. Около 15% участников отмечали периодическую эритему лица [12]. Согласно М. Berg и соавт., самым распространенным подтипом считается эритематозно-телеангиэктатический, доля которого составляет 81% [95].

В исследовании К. Kyriakis эритематозно-телеангиэктатический подтип регистрировался у 72% больных, а папуло-пустулезный подтип — у 28%. При этом была выявлена четкая корреляция ринофимы и мужского пола: отношение шансов 4,2 ( $p = 0,02$ ) [22].

Важно помнить о других заболеваниях, при которых могут возникнуть основные симптомы розацеа, — эритема и телеангиэктазия. К таким заболеваниям относятся дискоидная красная волчанка, дерматомиозит и другие системные заболевания соединительной ткани. Периодическая эритема лица встречается при мастоцитозе, карциноидном синдроме и истинной полициитемии [26].

В клинической практике картина розацеа изменчива и многообразна, что нередко является результатом тех или иных методов лечения, различных по целесообразности и эффективности [81].

Так, специфическая клиническая картина розацеа наблюдается у чернокожего населения. Персистирующая эритема имеет фиолетовый оттенок, выявление телеангиэктазий затруднено, пациенты реже жалуются на транзиторную эритему [87].

Следует помнить о возможных проявлениях розацеа, выходящих за зону лица. По оценке некоторых специалистов, они встречаются в 2,2% случаев. Чаще всего поражаются участки кожи волосистой части головы, лишенные волос, у мужчин, шея, грудь, живот. На конечностях высыпания при розацеа встречаются крайне редко. Клинические и гистологически экстрафациальные элементы идентичны таковым на коже лица [96, 97].

### Особенности розацеа в детском возрасте

Своевременная диагностика и раннее начало лечения в детском возрасте предотвращают дальнейшее развитие заболевания. Доказано, что дети, у которых наблюдалась эритема кожи лица в течение 30 мин после уроков физкультуры, имели более высокий риск развития розацеа во взрослом возрасте. В детском возрасте розацеа проявляется преимущественно в виде папул и пустул на выступающих частях лица, которые могут сопровождаться эритемой, особенно у детей со светлой кожей. Для постановки диагноза розацеа в детском возрасте необходимо наличие не менее двух критериев из следующих:

- транзиторная или персистирующая эритема;
- телеангиэктазии на коже лица (при отсутствии других причин их возникновения);
- папулы и пустулы при отсутствии комедонов;
- преимущественное расположение высыпаний на центральных участках лица;
- офтальмологические проявления (не менее одного):
- рецидивирующий халязион;
- кератит;
- гиперемия конъюнктивы.

Офтальмологические проявления розацеа в детском возрасте встречаются редко, однако они часто служат причиной диагностической ошибки и некорректной терапии, что может со временем привести к таким осложнениям, как язва роговицы [29, 48, 98, 99].

### Клинические варианты розацеа

Помимо классической картины розацеа существуют другие клинические формы и варианты данного заболевания [87].

При люпоидной, или гранулематозной, форме розацеа наблюдаются полушаровидные папулы, имеющие желтоватый или бурый оттенок. Нередко эритема и телеангиэктазии отсутствуют. Обычно поражены щечные и периоральная области. Плотно прилегают друг к другу, папулы образуют бугристую поверхность. При диаскопии выявляется люпоидный характер инфильтрата. На биопсии обнаруживаются эпителиоидные гранулемы с участками казеозного некроза в центре. Этот вариант розацеа тяжело поддается традиционной терапии [82, 87, 100].

Сложным диагностическим вариантом розацеа считается болезнь Морбигана, солидный отек лица, или розацеа-лимфедема. Отек расположен главным образом на верхних частях лица: на лбу, переносице, веках, щеках. При этом наблюдаются и традиционные для розацеа симптомы. Гистологическая картина схожа с таковой при классической розацеа, однако определяется большое количество тучных клеток [101, 102].

Клинические проявления конглобатной формы розацеа напоминают таковые при конглобатных акне. Наблюдаются крупные абсцедирующие узлы, индуративные бляшки, папуло-нодулярные элементы. Обычно конглобатная розацеа не отражается на общем состоянии. Наблюдается тенденция к хронизации. В некоторых случаях заболевание приводит к появлению атрофических рубцов. Факторами риска конглобатной формы розацеа считается прием галогенсодержащих препаратов, гинекологическая и эндокринная патология [87].

Стероидная форма розацеа формируется при длительном применении топических стероидов, преимущественно фторированных или сильнодействующих препаратов, однако она может развиваться на фоне использования любых топических стероидов. Стероидная розацеа характеризуется атрофическими изменениями кожи, истончением эпидермиса. На фоне яркой эритемы с медным оттенком быстро формируются папулы, пустулы и множественные телеангиэктазии. Нередко высыпания сопровождаются болезненными ощущениями. Характерно усугубление клинической картины после отмены топических препаратов [87, 103, 104].

Грамнегативная розацеа клинически проявляется в виде множественных папулопустул на эритематозном фоне, возможно развитие глубоких узловых элементов. В пораженных участках значительно увеличена секреция кожного сала. Грамнегативная розацеа резистентна к терапии стандартными антибиотиками и метронидазолом. При посеве обнаруживаются культуры грамнегативных микроорганизмов (*Klebsiella*, *Proteus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*). Полагают, что в патогенезе данного состояния ключевую роль играют иммунные нарушения [87, 105].

Офтальмологические проявления розацеа могут возникнуть первично, однако чаще всего они наблюдаются у пациентов с существующими кожными поражениями. Корреляции между степенью выраженности кожных и офтальмологических симптомов не выявлено. Есть данные о том, что офтальморозацеа преимущественно поражает пациентов с начальными стадиями заболевания (транзиторная эритема). Поражение органа зрения регистрируется у 6—50% больных розацеа [21, 25].

Спектр офтальмологических симптомов розацеа варьирует от незначительной сухости и повышенной чувствительности глаз до кератита тяжелого течения и язвенных поражений роговицы глаза [106, 107]. При поражении глаз отмечаются сухость, чувство инородного тела, зуд, жжение, светобоязнь, отек, гиперемия и телеангиэктазии конъюнктивы, нечеткое зрение, кератит. Поражение век (блефарит) характеризуется гиперемией, периорбитальной эритемой, отеком, сухостью, шелушением кожи век, воспалением мейбомиевых желез, формированием халязионов и телеангиэктазий края век [45].

В работе E. Lazaridou и соавт. у 33% всех обследованных пациентов с розацеа обнаруживались офтальмологические симптомы. Наиболее частыми проявлениями были чувство жжения, слезотечение, блефарит и конъюнктивит [108].

Типичным для офтальморозацеа считается циклически протекающий сухой кератоконъюнктивит, при котором пациенты жалуются на ощущение инородного тела, фоточувствительность [57].

В результате дисфункции мейбомиевых желез может встречаться халязион или хроническая стафилококковая инфекции [109].

Прогрессирующая гиперплазия сальных желез и соединительной ткани приводит к формированию ифилтративно-продуктивных вариантов розацеа — ринофим. В редких случаях встречаются фимы других локализаций: лоб — метафима, веки — блефарофима, подбородок — гнатофима, ушные раковины — отофима, щеки — зигофима [110].

Таким образом, розацеа остается актуальной проблемой современной российской дерматологии, составляя около 5% всех дерматологических диагнозов. Розацеа поражает преимущественно взрослое население в возрасте 30—50 лет, при этом более высокая заболеваемость отмечается среди людей со светлой кожей (I и II фототипы по Фитцпатрику). Выделяют несколько стадий заболевания и ряд клинических вариантов (офтальморозацеа, гранулематозная форма, конглобатная форма и др.). Современной тенденцией в изучении патогенеза розацеа является исследование роли Toll-подобных рецепторов. Они могут вызывать синтез кателицидинов, главным образом кателицидина LL-37, пептида с антимикробной активностью, который способен стимулировать и контролировать хемотаксис иммунных клеток в очаг воспаления и неоангиогенез. Данное патогенетическое звено может быть потенциальной мишенью для новой терапии розацеа. ■

## Литература

- Eckel R. Rosacea: the strawberry fields of dermatology. *Prime Journal* 2014; 4 (4): 60—62.
- Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J. J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol Elsevier* 2013; 69: 15—26.
- Zouboulis C. C., Katsambas A. D., Kligman A. M. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea. Berlin: Springer; 2014.
- Rolleston J. D. A. Note on the Early History of Rosacea. *Proc R Soc Med* 1933; 26 (4): 327—329.
- Barabanov L. G., Muzychenko A. P. Sovremennyy vzglyad na etiopatogenez rozatsea. *ARS MEDICA* 2010; (8): 124—128. [Барабанов Л.Г., Музыченко А.П. Современный взгляд на этиопатогенез розацеа // *ARS MEDICA*. 2010. № 8. 124—128].
- Yutskovskaya Ya. A., Kusaya N. V., Klyuchnik S. B. Obosnovanie patogeneticheskoy terapii pri aknepodobnykh dermatozakh, oslozhnennykh kleshchevoy invaziei *Demodex folliculorum*. *Klin dermatol i venerol* 2010; (3): 60—63. [Юцковская Я.А., Кусая Н.В., Ключник С.Б. Обоснование патогенетической терапии при акнеподобных дерматозах, осложненных клещевой инвазией *Demodex folliculorum*. Клиническая дерматология и венерология. 2010. № 3. 60—63].
- Kogan B. G., Golovchenko D. Ya. Sovremennyye podkhody v kompleksnom lechenii patsientov s demodekozom i rozovymi ugryami. *Klin imunol allergol infektol* 2011; (1): 38—43. [Коган Б.Г., Головченко Д.Я. Современные подходы в комплексном лечении пациентов с демодекозом и розовыми угрями. *Клин иммунол аллергол инфектол* 2011; (1): 38—43.]
- Saydaliyeva V. Sh. Effektivnost' nizkikh doz izotretinoina pri lechenii bol'nykh papulo-pustuleznym podtipom rozatsea. *Lechebnoye delo* 2012; (2): 88—92. [Сайдалиева В.Ш. Эффективность низких доз изотретиноина при лечении больных папуло-пустулезным подтипом розацеа. *Лечебное дело*. Общество с ограниченной ответственностью «АТМО», 2012. № 2. 88—92].
- Wollina U., Verma S. B. Rosacea and rhinophyma: not curse of the Celts but Indo Eurasians. *J Cosmet Dermatol* 2009; 8 (3): 234—235.
- Berg M., Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venerol* 1989; 69 (5): 419—423.
- Schaefer I., Rustenbach S. J., Zimmer L. et al. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology* 2008; (2): 169—172.
- Abram K., Silm H., Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Derm Venereol* 2010; 90 (3): 269—273.
- Two A. M., Del Rosso J. Q. Kallikrein 5-mediated inflammation in rosacea: clinically relevant correlations with acute and chronic manifestations in rosacea and how individual treatments may provide therapeutic benefit. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014; 7 (1): 20—25.
- Bamford J. T. M., Gessert C. E., Renier C. M. et al. Childhood stye and adult rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 951—955.
- Romanowicz M., Stephenson J. J., Del Rosso J. Q. et al. Healthcare utilization and costs of patients with rosacea in an insured population. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 41—49.
- Tan J., Berg M. Rosacea: Current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 27—35.



17. Abram K., Silm H., Maaroo H. I. et al. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 (5): 565—571.
18. Steinhoff M., Buddenkotte J., Aubert J. et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011; 15 (1): 2—11.
19. Halder R. M., Brooks H. L., Callender V. D. Acne in ethnic skin. *Dermatol Clin* 2003; 21 (4): 609—615.
20. Khaled A., Hammami H., Zeglaoui F. et al. Rosacea: 244 Tunisian cases. *Tunis Med* 2010; 88 (8): 597—601.
21. Spoenclin J., Voegel J. J., Jick S. S. et al. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol* 2012; 167: 598—605.
22. Kyriakis K. P., Palamaras I., Terzoudi S. et al. Epidemiologic aspects of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 (5): 918—919.
23. Samodelkina K. A., Korotkiy N. G., T. V. M. Sovremennye kontseptsii etiologii i patogenezа rozatsea. *Klin dermatol venerol* 2012; (2): 4—8. [Самоделькина К.А., Короткий Н.Г., Т.В. М. Современные концепции этиологии и патогенеза розацеа. *Клин дерматол венерол* 2012; 2: 4—8].
24. Reinholz M., Tietze J. K., Kilian K. et al. Rosacea — S1 guideline. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11 (8): 768—780.
25. Böhm D., Schwanitz P., Stock Gissendanner S. et al. Symptom severity and psychological sequelae in rosacea: results of a survey. *Psychol Health Med* 2014; 19 (5): 586—591.
26. Goldberg D. J., Berlin A. Acne and Rosacea: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. London: CRC Press; 2011.
27. Zhang H., Liao W., Chao W. et al. Risk factors for sebaceous gland diseases and their relationship to gastrointestinal dysfunction in Han adolescents. *J Dermatol* 2008; 35: 555—561.
28. Kroshinsky D., Glick S. A. Pediatric rosacea. *Dermatol Ther* 2006; 19: 196—201.
29. Lacz N. L., Schwartz R. A. Rosacea in the pediatric population. *Cutis* 2004; 74: 99—103.
30. Kyriakis K. P. et al. Epidemiologic aspects of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 (5): 918—919.
31. Lehmann P. Rosacea. Clinical features, pathogenesis and therapy. *Hautarzt* 2005; 56: 871—885.
32. Jansen T. Clinical presentations and classification of rosacea. *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138: 192—200.
33. Powell F. C. Clinical practice. Rosacea. *N Engl J Med* 2005; 352 (8): 793—803.
34. Rolleston J. D. A. Note on the Early History of Rosacea. *Proc R Soc Med* 1933; 26 (4): 327—329.
35. Spoenclin J. A study on the epidemiology of rosacea. University of Basel 2013: 143.
36. Katunina O. R. Funktsii Toll-podobnykh retseptorov kak komponenta vrozhdennogo immuniteta i ikh uchastie v patogenezе dermatozov razlichnoy etiologii. *Vestn dermatol venerol* 2011; (2): 18—25. [Катунина О.Р. Функции Toll-подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиологии. *Вестн дерматол венерол* 2011; 2: 18—25.]
37. Valins W., Amini S., Berman B. The Expression of Toll-like Receptors in Dermatological Diseases and the Therapeutic Effect of Current and Newer Topical Toll-like Receptor Modulators. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3 (9): 20—29.
38. Yamasaki K., Schaubert J., Coda A. et al. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *FASEB J* 2006; 20: 2068—2080.
39. Yamasaki K., Nardo A. D., Bardan A. et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007; 13: 975—980.
40. Davydova A. V. et al. Molekulyarnye mekhanizmy patogenezа rozatsea. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* 2013; 9 (3): 561—565. [Давыдова А.В. et al. Молекулярные механизмы патогенеза розацеа. *Саратовский научно-медицинский журнал. Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Саратовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию*, 2013; 9 (3): 561—565.]
41. Peric M., Koglin S., Kim S. M. et al. IL-17A enhances vitamin D3-induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes. *J Immunol* 2008; 181: 8504—8512.
42. Khayrutdinov V. R. Rozatsea: sovremennye predstavleniya o patogenezе, klinicheskoy kartine i lechenii. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2014; (3): 32—37. [Хайрутдинов В.Р. Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 3: 32—37.]
43. Yamasaki K., Gallo R. L. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011; 15 (1): 12—15.
44. Reinholz M., Ruzicka T., Schaubert J. Cathelicidin LL-37: an antimicrobial peptide with a role in inflammatory skin disease. *Ann Dermatol* 2012; 24 (2): 126—135.
45. Salzer S., Kresse S., Hirai Y., Koglin S., Ruzicka T., Schaubert J. Cathelicidin peptide LL-37 increases UVB-triggered inflammasome activation: Possible implications for rosacea. *J Derm Sci* 2014; 76 (3): 173—179.
46. Koczulla R., von Degenfeld G., Kupatt C. et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest* 2003; 111 (11): 1665—1672.
47. Chen X., Niyonsaba F., Ushio H. et al. Human cathelicidin LL-37 increases vascular permeability in the skin via mast cell activation, and phosphorylates MAP kinases p38 and ERK in mast cells. *J Dermatol Sci* 2006; 43 (1): 63—66.
48. Elewski B. E., Draelos Z., Dréno B. et al. Rosacea — global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25 (2): 188—200.
49. Antal A. S., Dombrowski Y., Koglin S. et al. Impact of vitamin D3 on cutaneous immunity and antimicrobial peptide expression. *Dermatoendocrinol* 2011; 3: 18—22.
50. Jones D. A. Rosacea, reactive oxygen species, and azelaic acid. *J Clin Aesthet Dermatol* 2009; 2: 26—30.
51. Laquer V., Hoang V., Nguyen A. et al. Angiogenesis in cutaneous disease: Part II. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 945—958.
52. Schaubert J., Gallo R. L. The vitamin D pathway: A new target for control of the skin's immune response? *Exp Dermatol* 2008; 17: 633—639.
53. Palatsi R., Kelhällä H.-L., Hägg P. [New insights in the pathogenesis and treatment of rosacea]. *Duodecim* 2012; 128: 2327—2335.
54. Yamasaki K., Kanada K., Macleod D. T. et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol. The Society for Investigative Dermatology Inc* 2011; 131 (3): 688—697.
55. Obgol'ts I. A., Nemchaninova O. B. Novye podkhody k terapii rozatsea. *Sovrem probl dermatovenerol, immunol vrach kosmetol* 2010; (4): 15—19. [Обголец И.А., Немчанинова О.Б. Новые подходы к терапии розацеа. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2010; 4: 15—19.]
56. Flint I. D., Wilkin J. K. Acquired persistent erythematous patch on the neck. Acquired nevus flammeus. *Arch Dermatol* 1994; 130 (4): 509, 512.
57. Drummond P. D., S. D. Blushing in rosacea sufferers. *J Psychosom Res* 2012; 72 (2): 153—8.
58. Goma A. H. A., Yaar M., Eyada M. M. et al. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-pylomatous rosacea. *J Cutan Pathol* 2007; 34 (10): 748—753.
59. Olsiva O. Yu., Dodina M. I., Kushlinskiy N. E. Rol' faktora rosta sosudistogo endoteliya v patogenezе rozatsea i ego medikamentoznaya korrektsiya. *Klin dermatol i venerol* 2012; (1): 49—55. [Олисова О.Ю., Додина М.И., Кушлинский Н.Е. Роль фактора роста сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция. *Клин дерматол венерол* 2012; 1: 49—55.]
60. Wilkin J. K. Why is flushing limited to a mostly facial cutaneous distribution? *J Am Acad Dermatol* 1988; (19): 309—313.
61. Buechner S. A. Rosacea: An update. *Dermatology* 2005; 210: 100—108.
62. Diamantis S., Waldorf H. A. Rosacea: clinical presentation and pathophysiology. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 8—12.
63. Darlenski R., Kazandjieva J., Tsankov N. et al. Acute irritant threshold correlates with barrier function, skin hydration and contact hypersensitivity in atopic dermatitis and rosacea. *Exp Dermatol* 2013; 22: 752—753.
64. Meyer-Hoffert U., Schröder J.-M. Epidermal Proteases in the Pathogenesis of Rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011; 15: 16—23.

65. Voegeli R., Rawlings A.V., Doppler S. et al. Increased basal transepidermal water loss leads to elevation of some but not all stratum corneum serine proteases. *Int J Cosmet Sci* 2008; 30: 435—442.
66. Ríos-Yuill J. M., Mercadillo-Perez P. Evaluation of *Demodex folliculorum* as a Risk Factor for the Diagnosis of Rosacea In Skin Biopsies. Mexico's General Hospital (1975-2010). *Indian J Dermatol* 2013; 58: 157.
67. Holmes A. D. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 1025—1032.
68. Wollina U. Recent advances in the understanding and management of rosacea. *F1000Prime Rep* 2014; 6: 50.
69. Boixeda de Miquel D., Vázquez Romero M., Vázquez Sequeiros E. et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy in rosacea patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 501—509.
70. Herr H., You C. H. Relationship between *Helicobacter pylori* and rosacea: It may be a myth. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 551—554.
71. Spoendlin J., Voegel J. J., Jick S. S. et al. Migraine, triptans, and the risk of developing rosacea: A population-based study within the United Kingdom. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 399—406.
72. Spoendlin J., Schneider C., Jick S. S. et al. Migraine in patients with rosacea. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 199—200.
73. Berg M., Lidén S. Postmenopausal female rosacea patients are more disposed to react with migraine. *Dermatology* 1996; 193 (1): 73—74.
74. Gupta M. A., Gupta A. K., Chen S. J. et al. Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Care Survey — Outpatient Department data collected by the U. S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002. *Br J Dermatol* 2005; 153 (6): 1176—1181.
75. Aroni K., Tsagrioni E., Kavantzias N. et al. A study of the pathogenesis of Rosacea: How angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process. *Arch Dermatol Res* 200; 300: 125—131.
76. Cribier B. Pathophysiology of rosacea: Redness, telangiectasia, and rosacea. *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138: 184—191.
77. Cribier B. Rosacea under the microscope: Characteristic histological findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1336—1343.
78. Aroni K., Tsagrioni E., Lazaris A. C. et al. Rosacea: A clinicopathological approach. *Dermatology* 2004; 209: 177—182.
79. Aloï F., Tomasini C., Soro E. et al. The clinicopathologic spectrum of rhinophyma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 468—472.
80. Tope W. D., Sanguenza O. P. Rhinophyma's fibrous variant. Histopathology and immunohistochemistry. *Am J Dermatopathol* 1994; 16: 307—310.
81. Zouboulis C., Katsambas A., Kligman A. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea / ed. Zouboulis C. C., Katsambas A. D., Kligman A. M. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
82. Adams A. K., Davis J. L., Davis M. D. et al. What is your diagnosis? Granulomatous rosacea (Lupus miliaris disseminatus faciei, acne agminata). *Cutis* 2008; 82 (2): 103, 111—112.
83. Batra M., Bansal C., Tulsyan S. Granulomatous rosacea: Unusual presentation as solitary plaque. *Dermatol Online J* 2011; 17 (2): 9.
84. Pankina E. S., Arayijskaya E. R., Petrishev N. N. et al. Microcirculation in the patients with rosacea. Basic skin care as a part of complex therapy 2007; 9 (2): 79.
85. Wilkin J. Dahl M., Detmar M. et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 (4): 584—587.
86. Crawford G. H., Pelle M. T., James W. D. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 327—341.
87. Jansen T. Clinical presentations and classification of rosacea. *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138: 192—200.
88. Jansen T., Plewig G. Rosacea: classification and treatment. *J R Soc Med* 1997; 90 (3): 144—150.
89. Rebora A. Rosacea. *J Invest Dermatol* 1987; 88 (3): 56—60.
90. Wilkin J. K. Rosacea. Pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol* 1994; 130 (3): 359—362.
91. Wilkin J. K. Flushing reactions: Consequences and mechanisms. *Ann Intern Med* 1981; 95: 468—476.
92. Greaves M. W., Burova E. P. Flushing: causes, investigation and clinical consequences. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 8 (2): 91—100.
93. Powell F. C. Clinical practice. Rosacea. *N Engl J Med* 2005; 352 (8): 793—803.
94. Wilkin J., Dahl M., Detmar M. et al. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50 (6): 907—912.
95. Berg M., Lidén S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 419—423.
96. Pereira T. M., Vieira A. P., Basto A. S. Rosacea with extensive extrafacial lesions. *Int J Dermatol* 2008; 47: 52—55.
97. Wilkin J. K. Epigastric rosacea. *Arch Dermatol* 1980; 116: 584.
98. Hong E., Fischer G. Childhood ocular rosacea: Considerations for diagnosis and treatment. *Australas J Dermatol* 2009; 50: 272—275.
99. Chamailard M., Mortemousque B., Boralevi F. et al. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. *Arch Dermatol* 2008; 144: 167—171.
100. Ehmann L. M., Meller S., Homey B. [Successful treatment of granulomatous rosacea with dapsone]. *Hautarzt* 2013; 64: 226—228.
101. Messikh R., Try C., Bennani B. et al. [Efficacy of diuretics in the treatment of Morbihan's disease: three cases]. *Ann Dermatol Venereol* 2012; 139: 559—563.
102. Ranu H., Lee J., Hee T. H. Successful treatment of Morbihan's disease with oral prednisolone and doxycycline. *Dermatol Ther* 2010; 23: 682—685.
103. Lehmann P. [Rosacea: Clinical features and classification]. *Hautarzt* 2013; 64: 489—493.
104. Bhat Y. J., Manzoor S., Qayoom S. Steroid-induced rosacea: a clinical study of 200 patients. *Indian J Dermatol* 2011; 56: 30—32.
105. Plewig G., Kligman A. M. ACNE and ROSACEA. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1993.
106. Vieira A. C., Mannis M. J. Ocular rosacea: Common and commonly missed. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 36—41.
107. Oltz M., Check J. Rosacea and its ocular manifestations. *Optometry* 2011; 82: 92—103.
108. Lazaridou E., Fotiadou C., Ziakas N. G. et al. Clinical and laboratory study of ocular rosacea in northern Greece. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2011; 25: 1428—1431.
109. Samtsov A. V. Akne i akneformnye dermatozy: monografiya. M: Knizhnyy mir; 2009. [Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы: монография // J. Cosmet. Dermatological Sci. Appl. M: ИТКОМ, 2009. 287.]
110. Tuzum Y. et al. Rosacea and rhinophyma. *Clin Dermatol* 2014; 32 (1): 35—46.

об авторах:

А. А. Кубанова — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва  
Ю. Б. Махакова — аспирант ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье